FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 669

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude KERGARAVAT

Né le 21 Novembre 1920, à Quintin (Côtes-du-Nord).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.

L'Action des Antithyroïdiens de synthèse sur la structure du Corps thyroïde

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

-5 MAY 1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **KERGARAVAT.**

Prénom : **Claude.**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

KERGARAVAT (Claude). — L'action des antithyroïdiens de synthèse sur la structure du corps thyroïde. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

KERGARAVAT (Claude). — L'action des antithyroïdiens de synthèse sur la structure du corps thyroïde. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

KERGARAVAT (Claude). — L'action des antithyroïdiens de synthèse sur la structure du corps thyroïde. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

KERGARAVAT (Claude). — L'action des antithyroïdiens de synthèse sur la structure du corps thyroïde. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 35 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Et.*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Claude KERGARAVAT

Né le 21 Novembre 1920, à Quintin (Côtes-du-Nord).

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.

L'Action des Antithyroïdiens de synthèse sur la structure du Corps thyroïde

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON PETIT DANIEL

AUX MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur DE GENNES

Professeur de la Chaire de Pathologie
et Thérapeutique Générale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur LEROY

A Monsieur le Docteur SAMBRON

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE RENNES

Introduction

Derniers venus dans le traitement de la maladie de Basedow, les antithyroïdiens de synthèse ont connu une vogue considérable. De très nombreux chercheurs leur ont consacré des publications d'orientation différente, puisque la question n'est pas seulement d'intérêt pratique. En effet, les recherches sur les dérivés de la thiourée apportent des notions très importantes sur l'histo-physiologie et sur la physiologie du corps thyroïde, ce qui explique l'intérêt que leur ont porté des savants de toutes disciplines et la multiplicité des techniques mises en œuvre, allant depuis le simple examen anatomo-pathologique jusqu'à l'emploi des isotropes radio-actifs.

Les avis des cliniciens sur la valeur des antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de l'hyperthyroïdie divergent encore. La méthode connaît toujours des défenseurs acharnés, mais il semble résulter des derniers travaux que le traitement chimiothérapique ne dispense malgré tout pas de la thyroïdectomie ultérieure et beaucoup de médecins s'en servent à titre de traitement pré-opératoire.

De ce fait, les anatomo-pathologistes se trouvent mis en mesure de faire l'examen histologique de corps thyroïdes, certes pathologiques au départ, mais prélevés dans de très bonnes conditions et dont l'étude présente un double intérêt. Elle permet, en effet, de se rendre compte de l'action de l'antithyroïdien adminis-

tré sur le parenchyme thyroïdien, ce qui ne peut pas manquer de fournir des indications intéressantes quant à l'efficacité du médicament. Elle met en mesure, d'autre part, de comparer les effets sur le corps thyroïde de l'homme à ceux que l'on observe chez les animaux de laboratoire.

Nous avons donc cru intéressant de consacrer le présent travail aux modifications histologiques de la glande thyroïde après administration d'antithyroïdiens de synthèse, en tenant compte des travaux expérimentaux, parmi lesquels il nous faut citer, à côté du mémoire fondamental d'ASTWOOD, celui de BOVET, BABLET et FOURNEL, ainsi que des données cliniques, notamment de la statistique toute récente de J.-F. MARTIN et P. GUINET.

Le mode d'action des antithyroïdiens de synthèse a donné lieu à des travaux nombreux et importants. Nous croyons néanmoins utile d'en rappeler, dans un premier chapitre, les faits essentiels, qui nous permettront de discuter le mode d'apparition des modifications de structure que nous aurons à décrire par la suite.

I. — Le mécanisme d'action des Antithyroïdiens de synthèse

On sait que les premières observations relatives aux substances soufrées douées d'action antithyroïdienne remontent à la découverte des « goîtres des choux » (CHESNEY, 1928). Ce n'est qu'à partir de 1940 que cette action du chou fut attribuée à sa véritable cause, à savoir la présence de dérivés de la thiourée.

Les recherches d'ASTWOOD (1943) jettent la base de l'emploi thérapeutique des antithyroïdiens de synthèse et apportent des données expérimentales sur toute une série de corps chimiques, renfermant le radical thiourée.

Depuis cette date, le nombre des publications américaines dépasse plusieurs centaines.

En France, l'action antithyroïdienne de l'aminothiazol a été découverte d'une manière fortuite, en 1943. Des ouvriers chargés de la manipulation de ce produit présentèrent des goîtres, dont la constatation incita à étudier l'action de l'aminothiazol sur le corps thyroïde des animaux de laboratoire.

Les antithyroïdiens de synthèse sont tous des dérivés de la thiourée. Le nombre des composés actifs est grand; ASTWOOD en a étudié plus d'une centaine. Nous

rappelons les formules de constitution des plus actifs parmi ces corps :

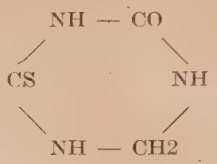
Thiourée : $NH^2 — CS — NH^2$

Diéthylthiourée : $C^2H^5 — NH — CS — NH — C^2H^5$

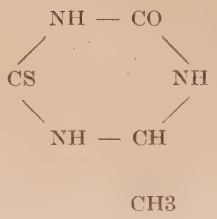
Allylthiourée : $NH^2 — CS — NH — CH^2 CH = CH^2$

Phénylthiourée : $NH^2 — CS — NH — C^6H^5$

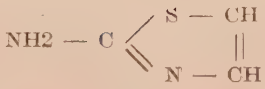
Thiouracile :



Méthylthiouracile :



Aminothiazol :



On retrouve donc dans toutes les formules ci-dessus le radical actif : NH — CS — NH —; qui semble bien responsable de l'activité antithyroïdienne.

Il résulte des travaux d'Astwood que les dérivés aliphatiques et aromatiques sont moins actifs que la thiourée elle-même, les dérivés hétérocycliques étant par contre plus actifs qu'elle.

Les premiers expérimentateurs ont été frappés d'emblée par l'augmentation de volume du corps thyroïde des rats dont le régime comportait des antithyroïdiens de synthèse. L'augmentation de volume se déroule en trois phases, lorsqu'on l'étudie en fonction du temps.

Dans les premirs jours, l'organe augmente de volume, ce que l'on explique par des phénomènes congestifs. Ensuite, il se produit une diminution de volume, à rapporter à des phénomènes de nécrose. Ensuite, le volume et le poids de l'organe augmentent, parfois dans des proportions importantes.

Par ailleurs, le métabolisme de base est diminué, l'augmentation de volume semble aller de pair avec une diminution fonctionnelle. C'est cette diminution fonctionnelle qui est à la base de l'emploi thérapeutique des antithyroïdiens de synthèse au cours de l'hyperthyroïdie chez l'homme.

Les études biochimiques fournissent l'explication de cette diminution d'activité thyroïdienne. En effet, ASTWOOD et BISSEL démontrent que la glande thyroïde des rats recevant un dérivé de la thiourée s'appauvrit très rapidement en iode, au point de ne plus en contenir à partir du cinquième jour. Si l'on suspend l'intoxication, l'iode réapparaît très rapidement dans le parenchyme thyroïdien. Lorqu'on établit le bilan iodé chez des animaux traités par les antithyroïdiens de synthèse, on constate une élimination plus rapide de l'iode ingéré chez les animaux traités que chez les témoins.

Il résulte des ces constatations que la fixation de l'iode par le corps thyroïde est diminuée au cours de l'intoxication par les dérivés de la thiourée.

ASTWOOD a montré d'autre part que l'administration préalable de grandes quantités d'iode retardait l'action des antithyroïdiens de synthèse.

Une expérience de BISSEL montre d'ailleurs par une autre technique que l'action de la thiourée se manifeste bien au niveau du corps thyroïde; en injectant, à des rats myxœdémateux, des fragments de thyroïde imprégnés de thiourée, cette thérapeutique substitutive a perdu toute efficacité.

Par contre, les antithyroïdiens de synthèse n'entravent en rien l'action de la thyroxine; lorsqu'on administre de la thyroxine à des rats traités par le thiouracile, le métabolisme basal s'élève.

La thyroxine conserve son action périphérique malgré l'imprégnation de l'organisme par l'aminothiazol, comme le montrent les études chronaximétriques de P. CHAUCHARD.

Quant au mécanisme intime de cette inhibition de l'activité thyroïdienne, JOLIOT et collaborateurs ont montré que l'iode radioactif administré aux animaux pénétrait bien dans la thyroïde, mais qu'une fraction infime seulement était utilisée pour la synthèse de la diiodo-thyrosine.

On pense, avec HARRISSON que les dérivés de la thiourée s'opposeraient à la synthèse de la thyroxine en inhibant un système enzymatique qui libérerait l'iode minéral des iodures, pour permettre son introduction dans la molécule de thyrosine.

De toute façon, les constatations expérimentales exposées ci-dessus établissent que les dérivés de la thiourée diminuent l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde en apportant une entrave à la synthèse de la thyroxine.

II. — L'action des Antithyroïdiens de synthèse sur le corps thyroïde des animaux de laboratoire

Déjà Chesney et collaborateurs ont signalé que le corps thyroïde des lapins porteurs de « goitres des choux » présentaient un aspect rappelant celui de la maladie de Basedow. En effet, l'examen histologique montre une hyperplasie diffuse, avec augmentation de la hauteur de l'épithélium et diminution des réserves de colloïde, fait assez singulier, étant donné l'hypofonctionnement thyroïdien chez ces animaux, dont toutes les épreuves physiologiques et biochimiques attestent la réalité.

Astwood étudie en détail la structure histologique du corps thyroïde chez les rats traités avec des dérivés de la thio-urée et constate la même hyperplasie.

Depuis, cette étude histologique a été étendue à la plupart des animaux de laboratoire et à un grand nombre de composés; signalons, en particulier, le travail de Bovet, Bablet et Fournel sur les modifications histologiques du corps thyroïde des rats recevant des injections d'aminothiazol.

Il est possible de classer les modifications histologiques de la glande thyroïde après traitement par les antithyroïdiens de synthèse en deux groupes : les unes

concernent le système vasculaire de l'organe, les autres l'épithélium sécréteur.

La congestion de la glande thyroïde apparaît dès l'examen macroscopique. Les coupes histologiques la confirment et permettent d'apprécier son intensité. Les petites artérioles et les capillaires sont gorgés de sang, la glande est œdématiée, on peut trouver des foyers hémorragiques et ces seules modifications vasculaires suffiraient pour expliquer une augmentation de poids.

Non moins importantes sont les modifications de structure des vésicules thyroïdiennes. Elles aboutissent à des aspects d'hyperfonctionnement des plus nets.

Dès les premiers jours du traitement, la colloïde se raréfie; elle apparaît comme une goutte rétractée, entaillée de tous côtés par des vésicules de résorption périphériques; au bout de très peu de temps, elle a complètement disparu.

Les cellules de l'épithélium thyroïdien se modifient à leur tour; certaines subissent une pycnose nucléaire, leur cytoplasme s'homogénéise, devient fortement acidophile, elles finissent par desquamer et tombent dans la lumière de la vésicule; l'accentuation de ces phénomènes de nécrose peut entraîner une diminution du poids de l'organe.

Ensuite se manifeste une réaction hyperplasique; la hauteur de l'épithélium augmente, les cellules sont claires, parsemées au pôle apical de vacuoles de Bensley, les noyaux sont volumineux et clairs. La lumière vésiculaire, vide de colloïde, est très réduite et Bovet, Bablet et Fournel comparent l'aspect général du parenchyme à celui des glandes salivaires. C'est dans cette période que se produit l'augmentation du volume de la glande, pouvant aller jusqu'à doubler son poids.

L'intensité et la chronologie des diverses modifications signalées ci-dessus dépendent évidemment de la dose administrée; nous prenons comme type de des-

cription les modifications après injection d'aminothiazol, telles que les décrivent Bovel et ses collaborateurs.

Il y a lieu de distinguer d'emblée les effets d'une dose unique et ceux d'injections répétées.

Les effets d'une dose unique sont manifestes quarante-huit heures après l'injection. La congestion est intense, on trouve par places un œdème hémorragique. La colloïde est raréfiée à l'extrême, vacuolisée et moins éosinophile que d'habitude. L'épithélium vésiculaire, enfin, présente des images de nécrose abondantes, avec pycnose nucléaire, dégénérescence cytoplasmique des cellules de revêtement, qui se détachent et tombent dans la lumière vésiculaire. Cet état persiste jusque vers le cinquième jour, puis se produit une restauration progressive, l'épithélium des vésicules étant très haut, à cellules allongées; la colloïde est très rare ou fait complètement défaut.

Aux environs du dix-huitième jour la restauration de l'épithélium est très avancée; la plupart des vésicules thyroïdiennes comportent un épithélium de type normal et une colloïde également normale. Il persiste cependant des groupes de vésicules à épithélium haut, ainsi que quelques zones nécrotiques.

Le trentième jour, la thyroïde a repris en gros son aspect normal, mais il persiste quelques cellules à noyau pycnotique.

Lorsque le traitement par l'aminothiazol est poursuivi, l'aspect hyperplasique persiste aussi longtemps que durent les injections, mais le retour à la normale reste aussi rapide; dix jours après la cessation du traitement la restauration est à peu près complète.

En somme, les réactions histologiques du corps thyroïde des animaux de laboratoire traités par des injections ou par ingestion de substances antithyroïdiennes de synthèse se résument à une congestion intense de l'organe, à une hyperplasie de l'épithélium des vési-

cules thyroïdiennes avec disparition de la colloïde, à l'apparition de zones de nécrose limitées.

On ne peut pas manquer d'être frappé par la discordance de ces images histologiques et de celles qui se dégagent de l'étude physiologique. En effet, tous les critères physiologiques et biochimiques indiquent l'existence, chez les animaux traités par les dérivés de la thiourée, d'une hypothyroïdie au sens vrai du mot. Le comportement des animaux ressemble à celui des sujets thyroïdectomisés; le métabolisme basal est diminué, la cholestérolémie augmentée et le taux du glycogène hépatique accru, comme si la thyroïde avait été excisée chirurgicalement, ce qui justifie dans une certaine mesure le terme de « thyroïdectomie chimique » employé par certains cliniciens. Or, l'examen histologique du corps thyroïde montre, mises à part, les plages de nécrose localisées, des images telles qu'on les rencontre au cours de l'activation thyroïdienne.

L'explication de ce phénomène doit être cherchée dans le jeu des interactions endocriniennes. On sait, en effet, que le lobe antérieur de l'hypophyse règle l'activité thyroïdienne par la mise en liberté, dans le milieu intérieur, d'une hormone spécifique, l'hormone thyréotrope ou thyréostimuline. Cette activité antéhypophysaire est contrôlée par le taux de la thyroxine dans le milieu intérieur. C'est dire qu'une augmentation de la teneur du sang en hormone thyroïdienne, telle qu'on peut la réaliser en injectant à l'animal de la thyroxine, est suivie d'une diminution de la sécrétion thyréotrope de l'antéhypophyse, d'où mise au repos de la glande thyroïde autochtone. Inversement, la diminution de la quantité d'hormone thyroïdienne présente dans le milieu intérieur de l'animal détermine une augmentation de l'élaboration de thyréostimuline hypophysaire, telle qu'on peut la mettre en évidence par le dosage biologique.

Or, nous avons vu que l'administration d'antithyroïdiens de synthèse détermine un arrêt de la synthèse de l'hormone thyroïdienne; la conséquence en est une augmentation de l'élaboration de thyréostimuline hypophysaire, d'où les aspects d'hyperplasie thyroïdienne.

Il va de soi que cette hyperplasie reste inefficace, la synthèse de l'hormone thyroïdienne étant inhibée par blocage d'un système enzymatique. Il s'agit donc d'une « hyperplasie à vide », d'une « hyperplasie de frustration » (RAWSON).

III. — Les modifications histologiques du corps thyroïde des Basedowiens déterminées par les Antithyroïdiens de synthèse

Les données exposées précédemment font comprendre l'intérêt qui s'attache à l'étude histologique de la glande thyroïde des sujets atteints de maladie de Basedow et traités par les antithyroïdiens de synthèse. A côté de la portée théorique, cette question comporte un intérêt pratique qui est loin d'être négligeable. En effet, dès la vulgarisation du traitement par les antithyroïdiens de synthèse, divers cliniciens ont pensé que le nouveau traitement pourrait, tout au moins dans une partie des cas, dispenser de l'intervention chirurgicale. Or, les indications que peut fournir l'examen histologique comptent parmi les éléments qui permettent de trancher le débat.

L'examen histologique du corps thyroïde chez des hyperthyroïdiens traités par les dérivés de la thiourée a été pratiqué un certain nombre de fois; il nous semble cependant préférable, de borner notre analyse à une seule statistique, celle de MARTIN et GUINET; à perdre en étendue, ce procédé fait gagner en homogénéité. En effet, la substance antithyroïdienne a été toujours la même, c'est-à-dire l'aminothiazol; les modalités de son administration, sans être tout à fait superposables, ont été assez semblables; enfin et surtout,

l'examen histologique a été fait par les mêmes anatomo-pathologistes, appliquant les mêmes critères d'appréciation, d'où la possibilité d'une comparaison exacte des divers protocoles.

Le travail de MARTIN et GUINET (1948) porte sur vingt-huit cas de maladie de Basedow, traités par de l'aminothiazol seul, ou par de l'aminothiazol et de l'iode, puis thyroïdectomisés. Nous résumons sous forme de tableaux les constatations histologiques, avant de les discuter.

TABLEAU I. — Les modifications histologiques du corps thyroïde des basedowiens traités par l'aminothiazol (les chiffres indiquent le nombre des cas).

Hyperplasie avec raréfaction colloïde	5
Hyperplasie avec réhabitation colloïde	5
Involution colloïde	3
Adénome et foyers toxiques	6
Adénome pur	3
TOTAL	22 cas

TABLEAU II. — Les modifications histologiques du corps thyroïde des basedowiens traités par de l'aminothiazol, puis par l'iode.

Hyperplasie avec raréfaction colloïde	0
Hyperplasie avec réhabitation colloïde	2
Involution colloïde	3
Adénome et foyers toxiques	0
Adénome pur	1
TOTAL	6 cas

MM. MARTIN et GUINET insistent eux-mêmes sur les difficultés que présente cette étude histologique; en effet, les lésions anatomo-pathologiques de la maladie

de Basedow présentent un certain polymorphisme et seule une biopsie préalable pourrait renseigner de manière indiscutable sur l'état du corps thyroïde avant la mise en œuvre de l'antithyroïdien.

On peut distinguer, dans la description des modifications observées, les altérations cellulaires, l'état hyperplasique, les modifications de la colloïde, enfin l'état du stroma conjonctivo-vasculaire.

Parmi les altérations cellulaires, MARTIN et GUINET décrivent d'une part la desquamation épithéliale, d'autre part les nécroses cellulaires.

Une première cause d'erreur à éviter dans l'appréciation d'une desquamation de l'épithélium thyroïdien est l'artéfact dû à l'autolyse cadavérique. MARTIN et GUINET en discutent la possibilité, mais il nous semble que cette éventualité n'est guère à craindre dans le cas des pièces opératoires, fixées immédiatement après l'exérèse.

On trouve donc, dans les thyroïdes des sujets soumis au traitement par l'aminothiazol, des cellules libres dans la lumière des vésicules, cellules que leurs caractères permettent de rattacher à l'épithélium thyroïdien.

Il n'est cependant pas possible de préciser la signification de cette desquamation et il semble qu'elle puisse exister en dehors de tout traitement par les antithyroïdiens de synthèse et même en dehors de toute hyperthyroïdie. On sait, en effet, que ROUSSY et GUINET considèrent cette desquamation épithéliale comme entièrement dépourvue de signification.

Quant aux lésions de nécrose cellulaire, l'expérimentation montre leur fréquence chez les animaux traités par les antithyroïdiens de synthèse. On a décrit des modifications analogues après radiothérapie (HUGUENIN et WELTI), mais il pourrait y en avoir même dans la maladie de Basedow non traitée. MARTIN et GUINET soulignent d'ailleurs le fait que ces lésions de nécrose

existent avec un maximum de fréquence lorsque l'hyperplasie thyroïdienne est intense.

Cette réaction hyperplasique est évidemment très difficile à rattacher à sa véritable cause, puisqu'il s'agit de sujets atteints de maladie de Basedow. Les auteurs lyonnais pensent néanmoins qu'il existe un rapport entre l'administration d'aminothiazol et l'apparition de la réaction hyperplasique, puisque l'hyperplasie est d'autant plus intense que le traitement a été plus énergique et que la thyroïdectomie est plus proche de sa fin. Leur opinion est d'ailleurs corroborée par la description d'une hyperplasie à la suite de l'administration d'autres antithyroïdiens; la constatation clinique de l'action goitrigène de l'aminothiazol plaide dans le même sens.

Quant au comportement de la colloïde, plusieurs éventualités peuvent se présenter. Dans certains cas d'hyperplasie, la colloïde se raréfie; c'est là l'image qui répond le mieux à l'image d'hyperplasie expérimentale. Chez d'autres sujets, il existe, à côté de foyers hyperplasiques, des zones où les vésicules contiennent de la colloïde en abondance normale. C'est à ces cas que Martin et Guinet appliquent la désignation d' « hyperplasie avec réhabitation colloïde ». Lorsque ce processus s'accentue, on en arrive à l'involution colloïde, image de mise au repos fonctionnelle et qui représente la traduction anatomique de la guérison de l'hyperthyroïdie. C'est là l'aspect que l'on trouve après traitement iodé pré-opératoire. L'observation d'aspects pareils a un intérêt pratique considérable, puisqu'elle prouve la guérison anatomique de l'hyperthyroïdie par le traitement chimiothérapique.

Parmi les six observations de la statistique de Martin et Guinet, qui répondent à la définition de l'involution colloïde, trois doivent être mises à part, puisqu'il s'agit de cures mixtes, le traitement par l'aminothiazol ayant été suivi de l'administration d'iode. Or, on sait

que l'involution thyroïdienne que détermine l'iode peut se produire après administration d'autres antithyroïdiens de synthèse (LAHEY, WARREN et MEISSNER, ROSE et MC CONNEL) et le mécanisme de cette involution est sans doute le même que dans l'involution iodée habituelle.

Quant aux trois autres observations, il s'agit de malades dont le traitement avait pris fin depuis douze jours au moins, au moment de la thyroïdectomie. L'efficacité du traitement est indiscutable dans ces observations et l'importance de cette constatation est grande, mais il nous faut faire remarquer immédiatement que cette évolution n'a été constatée que dans trois cas sur vingt-deux.

La guérison anatomique de la maladie de Basedow sous l'action du traitement par les antithyroïdiens de synthèse paraît donc possible, mais c'est une éventualité relativement rare.

Il est difficile de rattacher à leur véritable cause les dilatations vasculaires et la congestion de la glande, gêne sérieuse au cours de l'acte opératoire. Des phénomènes du même ordre ont été signalés après l'emploi d'autres antithyroïdiens.

Lorsqu'on compare ces données cliniques et les faits expérimentaux, exposés dans le chapitre précédent, on constate une similitude d'action indiscutable.

Sur le plan physiologique, la diminution du métabolisme basal, l'amélioration des signes de thyréotoxicose mettent hors de doute l'arrêt de la sécrétion thyroïdienne, que déterminent les antithyroïdiens de synthèse.

Au point de vue anatomique, la superposition est moins aisée puisque, dans les conditions de la clinique humaine, l'action des antithyroïdiens se manifeste non pas sur une thyroïde normale, mais sur une thyroïde hyperplasique. Il n'en est pas moins certain que, dans

bon nombre de cas, l'existence d'une « hyperplasie à vide » ne peut pas être mise en doute.

Les lésions nécrotiques, la desquamation épithéliale, la congestion peuvent exister chez le basedowien non traité, mais leur fréquence après traitement par les antithyroïdiens, jointe à l'existence du même processus chez les animaux de laboratoire, fait admettre un rapport entre le traitement et leur apparition.

L'interprétation des cas d'involution thyroïdienne est beaucoup plus difficile. En tenant compte du fait que cette involution se produit lorsque le traitement a été suspendu un certain temps avant l'opération, on peut admettre un épuisement progressif de la production d'hormone thyréotrope anté-hypophysaire. Il est également possible de faire intervenir des antihormones dans l'explication de ce phénomène. En effet, il existe des états au cours desquels la thyroïde est réfractaire à la thyréostimuline hypophysaire; une pareille inactivation in vivo de l'hormone thyréotrope a été obtenue récemment par MAHAUX. On peut se demander si, chez les sujets dont l'état histologique du corps thyroïde répond à la définition de l'involution, l'hormone thyréotrope n'a pas perdu son effet stimulant sur le corps thyroïde.

IV. — Considérations générales

Il résulte donc des données anatomo-pathologiques que l'action des antithyroïdiens de synthèse est la même chez l'animal de laboratoire et chez l'homme, fut-il basedowien.

On ne peut pas manquer d'être surpris par le fait que l'hyperplasie thyroïdienne est déclenchée même chez le sujet basedowien, chez lequel il ne devrait pas y avoir, en principe du moins, de crise hypothyroxinémique, puisque son organisme est surchargé en hormone thyroïdienne. Il faut se rappeler cependant que l'existence de poussées hypothyroxinémiques a été soutenue récemment par les chercheurs belges, en particulier par MAHAUX. Cet auteur admet la possibilité d'hypothyroxinémie transitoire même chez les basedowiens non traités, cette diminution de la teneur du milieu intérieur en hormone thyroïdienne déclenchant une hyperproduction de thyréostimuline hypophysaire et, partant, une hyperplasie thyroïdienne.

Le même mécanisme pourrait être invoqué pour expliquer la possibilité d'hyperplasie thyroïdienne chez les basedowiens traités par un dérivé de la thiourée. Il s'agit, de toute façon, d'une hyperplasie non fonctionnelle, « à vide », puisque l'élaboration de l'hormone thyroïdienne se trouve inhibée. Ce fait est en accord avec l'amélioration clinique de ces sujets, à la suite de la thérapeutique antithyroïdienne.

Plus importante du point de vue pratique est la constatation d'une involution colloïde chez certains de ces malades. Nous avons fait remarquer, lors de la discussion de la statistique de MARTIN et GUINET, que cette involution ne s'est produite que chez trois sujets sur un total de vingt-deux malades traités par l'aminothiazol sans iode.

L'existence de cette réaction du corps thyroïde chez certains malades est importante, puisque l'involution colloïde équivaut à la guérison anatomique de la maladie de Basedow. Nous pensons donc que les constatations de MARTIN et GUINET permettent d'affirmer que la guérison de la maladie de Basedow *peut* être obtenue par le seul emploi des antithyroïdiens de synthèse. Il n'en est pas moins vrai que le nombre des cas ayant réagi de cette manière est réduit (13 pour 100 des cas environ). Dès lors, il faut se demander si l'efficacité des antithyroïdiens de synthèse n'a pas été quelque peu exagérée et si ces substances représentent vraiment le traitement d'avenir de la maladie de Basedow. En effet, l'amélioration subjective et objective des basedowiens sous l'action de l'aminothiazol est indiscutable, mais les données anatomo-pathologiques de la statistique à laquelle nous faisons allusion montrent, à côté de trois cas où la nécessité de la thyroïdectomie ne s'impose pas à la lecture du protocole histologique, dix-neuf observations où elle était nettement indiquée.

Un autre point à discuter est l'opportunité de l'association amino-thiazol-iode. Des données expérimentales plaident contre l'administration simultanée ou successive des deux médicaments. En effet, BAUMANN et collaborateurs n'ont jamais observé d'involution thyroïdienne chez les lapins recevant de l'iodure de sodium et de la thiourée. Toutes différentes sont les données anatomo-pathologiques de MARTIN et GUINET. Sur six observations comportant un traitement par l'association iode-aminothiazol, ces auteurs trouvent, en effet,

trois cas d'involution colloïde, deux cas d'hyperplasie avec réhabitation colloïde et un cas d'adénome pur. Les effets sont donc nettement plus favorables qu'avec l'aminothiazol seul (comparer les tableaux 1 et 2) et la prescription successive des deux thérapeutiques semble légitime.

Un dernier fait qui se dégage du travail de MARTIN et GUINET est l'absence d'action de l'aminothiazol sur certains foyers adénomateux, qui semblent échapper complètement à l'action des antithyroïdiens de synthèse.

Conclusions

L'étude histologique des modifications thyroïdiennes chez l'animal de laboratoire ou chez l'homme traité par des antithyroïdiens de synthèse est intéressante à plusieurs égards. Du point de vue théorique, elle illustre le mode d'action de ces composés et fournit une nouvelle preuve de l'importance des interactions thyroïde-hypophyse. Sa portée pratique n'est pas moindre, puisque c'est elle qui permet en dernière analyse de préciser les indications respectives des dérivés de la thiourée, de l'iode et de la chirurgie.

Comme nous l'avons rappelé, les dérivés de la thiourée s'opposent à la synthèse de l'hormone thyroïdienne en empêchant la fixation de l'iode sur la tyrosine, effet vraisemblablement dû au blocage d'un système enzymatique. Toutes les modifications physiologiques et biochimiques que l'on observe chez les animaux d'expérience ou chez l'homme hyperthyroïdien découlent de cet appauvrissement du milieu intérieur en hormone thyroïdienne. C'est ce même appauvrissement qui explique la modification histologique majeure, paradoxale en apparence, à savoir l'aspect hyperplasique de la glande thyroïde.

Les modifications histologiques, telles qu'on les observe chez l'animal de laboratoire, comportent, en effet, d'une part des congestions vasculaires et même un certain œdème interstitiel, d'autre part des nécroses localisées, enfin une hyperplasie nette. De ces trois

modifications, c'est la congestion qui apparaît en premier lieu; les lésions nécrotiques localisées existent surtout dans les premiers jours qui suivent l'administration de l'antithyroïdien. L'hyperplasie se maintient aussi longtemps que dure le traitement, mais toutes ces lésions sont rapidement réversibles.

L'explication de cette hyperplasie de l'épithélium thyroïdien qui, jointe à la disparition de la colloïde, donne une impression d'hyperfonctionnement contraire à l'état réel, s'explique par l'existence d'un équilibre permanent entre la sécrétion de thyréostimuline par le lobe antérieur de l'hypophyse et l'élaboration d'hormone thyroïdienne. Or, l'administration d'antithyroïdiens arrête la sécrétion thyroïdienne et l'hypophyse réagit à cette hypothyroxinémie par une augmentation de la production d'hormone thyréotrope, d'où les phénomènes hyperplasiques, qui restent d'ailleurs inefficaces tant que dure l'administration d'antithyroïdien.

Quant aux modifications histologiques du corps thyroïde des basedowiens traités par l'aminothiazol, l'analyse de la statistique la plus récente nous a permis de mettre en lumière la possibilité, en même temps que la rareté, de la guérison anatomique par involution colloïde sous l'action des antithyroïdiens. La fréquence des réactions de type hyperplasique justifie la conduite qui consiste à pratiquer la thyroïdectomie, après avoir amélioré l'état du sujet par les antithyroïdiens. Il faut souligner enfin le fait que les données anatomo-pathologiques semblent plaider en faveur de la succession, chez le même sujet, d'une série d'aminothiazol et d'une cure iodée.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

ASTWOOD. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1943, p. 122.

BERGER. — *Presse Médicale*, 1946, p. 549.

BOVET, BABLET, FOURNEL. — *Sem. Hôp. Paris*, 1945, p. 1060.

DECOURT, CANIVET, DOUMIC. — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 2734.

GUINET. — *Thèse*, Lyon, 1943.

LAROCHE. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1945, 483.

MACKENZIE. — *Science*, 1941, p. 45.

MAHAUX. — Essai de pathologie thyro-hypophysaire, 1946.

MALKIEL. — *Endocrinology*, 1946, p. 58.

MARTIN, GUINET. — *J. Méd. Lyon*, 1948, p. 187.

MAY, COTTET, NETTER. — *Soc. d'Endocrinologie*, 23 novembre 1944.

ORGEL. — *Medical Record*, 1946, p. 216.

PELLERAT, MARAL. — *J. Méd. Lyon*, 1946, p. 727.

PENICK. — *Ann. Surg.*, 1947, p. 582.

PERRAULT, VIGNALOU. — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, p. 2296.

PERRAULT, BOVET, DROGUET. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1944, p. 355.

PERRAULT. — *Sem. Hôp. Paris*, 1945, p. 1071.

— *Paris Médical*, 1946, 401.

ROSE, MC CONNEL. — *Amer. J. Méd. Sci.*, 1947, p. 74.

WELTI. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, p. 428.

WILSON. — *Lancet*, 1946, p. 640.

R. FOULON, IMPRIMEUR, 29, Rue Deparcieux. — PARIS 14e